



Antagonistas de leucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica y enfermedades concomitantes

José Antonio Sacre Hazouri*

RESUMEN

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios que resultan del metabolismo del ácido araquidónico mediante la vía 5-lipoxigenasa. Los receptores de cisteinil leucotrienos C4, D4 y E4 son productos de dicho metabolismo, cuya función biológica es producir la "sustancia de reacción lenta de la anafilaxia" (un broncoconstrictor 1,000 más potente que la histamina). La síntesis de leucotrienos puede inhibirse por el bloqueo de la vía 5-lipoxigenasa, proteínas activadoras de 5-lipoxigenasa o antagonistas específicos de cisteinil leucotrienos. Los cisteinil leucotrienos producen inflamación en las vías aéreas superiores y tiene función importante en la patogenia de la rinitis alérgica y enfermedades concomitantes (rinosinusitis y la poliposis nasal). Los antileucotrienos se prescriben para tratar la alergia nasal. La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria mediada por IgE que afecta entre 10 y 20% de los adultos y cerca de 30% de los niños. Este padecimiento puede ser estacional, perenne, intermitente o persistente. Los síntomas más frecuentes son congestión u obstrucción nasal, estornudos, rinorrea, prurito nasal y ocular, y lagrimeo (50% de los pacientes puede manifestar conjuntivitis alérgica). Su forma de manifestación puede ser leve, moderada o grave. También altera el grado de aprendizaje y rendimiento escolar, produce alteraciones al dormir, afecta la productividad y ocasiona cambios en la conducta y comportamiento de los pacientes, lo que disminuye su calidad de vida. La rinitis alérgica suele asociarse con conjuntivitis, asma, rinosinusitis, otitis media, poliposis nasal e infecciones recurrentes. El objetivo de este artículo de revisión es conocer la importancia de los receptores de leucotrienos y su eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica y enfermedades concomitantes.

Palabras clave: leucotrienos, cisteinil leucotrienos, rinitis alérgica.

ABSTRACT

Leukotrienes comprise a family of products of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. The cysteinil leukotrienes C4, D4 and E4 account for the biologic activity that was previously termed "slow-reacting substance of anaphylaxis". The proinflammatory effects of cysteinil leukotrienes (cys LTs) have been well described in asthma and rhinitis. The cys LTs induce bronchospasm (1,000 times more potent than histamine), edema, mucus, hypersecretion, attract inflammatory cells like eosinophils, increase airway hyperreactivity, vascular leakage, and stimulate takikinin. The leukotriene synthesis can be inhibited in two different places; through inhibition of 5 lipoxygenase activating protein (FLAP) in the 5 lipoxygenase pathway, with the drug Zyleuton, or blocking the cysLT1 receptor with the drugs Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast. The cysLTs play an important role in pathophysiology of allergic rhinitis and comorbid diseases like rhinosinusitis and nasal polyposis. Antileukotrienes are prescribed in the treatment of allergic rhinitis. Allergic rhinitis is a complex IgE inflammatory disease of the upper airways. It is the most common allergic disease occurring in 10 to 20% of adults and up to 30% of children. It may be seasonal or perennial, intermittent or persistent. Sneezing, itching, watery rhinorrea and nasal obstruction are classic symptoms. Ocular itching, lacrimation and redness also occur frequently as almost 50% of the patients also have allergic conjunctivitis. Allergic rhinitis may be mild, moderate or severe disease. It may impair cognition, school and work performance. It affects productivity, behavior and mood changes, causes sleep disturbance and diminish the patient's quality of life. Allergic rhinitis is a common comorbid condition with asthma, sinusitis, otitis media, nasal polyposis and recurrent respiratory infections. The purpose of this review article is to know the importance of leukotrienes, its receptors and the clinical efficacy of leukotriene antagonists in allergic rhinitis and comorbid diseases.

Key words: leukotrienes, cysteinil leukotrienes, allergic rhinitis.

* Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias (INPAIR). Córdoba, Veracruz, México.

Correspondencia: Dr. José Antonio Sacre Hazouri. Avenida 9 número 1808, esquina calle 20, colonia San José, Córdoba, Veracruz, México. CP 94560. E-mail: sacre_1@hotmail.com

Recibido: mayo, 2008. Aceptado: junio, 2008.

Este artículo debe citarse como: Sacre HJA. Antagonistas de leucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica y enfermedades concomitantes. Rev Alerg Mex 2008;55(4):164-75.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los leucotrienos (“leuko”: de leucocitos; y “trienos”: que tiene tres enlaces dobles conjugados) son productos derivados de la vía 5-lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. Los cisteinil leucotrienos (CysLT) C4, D4 y E4 constituyen la “sustancia de reacción lenta de la anafilaxia”. Los antagonistas de receptores CysLT-1 se prescriben en pacientes con asma y rinitis alérgica.¹⁻⁴

La síntesis de los leucotrienos, a partir del ácido araquidónico, inicia por la vía 5-lipoxigenasa en conjunto con su proteína activadora (FLAP; figura 1). Aunque la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) no

tiene actividad enzimática, incrementa la función de la 5-lipoxigenasa para interactuar con su sustrato. El leucotrieno A4 (LT-A4) se convierte en LT-B4 mediante la LT-A4 hidrolasa, o puede conjugarse con el glutatión reducido por la LT-C4 sintetasa para producirse LT-C4. Los leucotrienos B4 y C4 se liberan de la célula por proteínas transportadoras específicas. El LT-C4 se convierte en LT-D4 y a su vez, en LT-E4 mediante la hidrólisis secuencial de aminoácidos. La capacidad de generar grandes cantidades de leucotrienos a partir de araquidonatos se debe, principalmente, a la función de los leucocitos; sin embargo, las cantidades de LT-B4 y CysLT producidos por diversos leucocitos dependen de

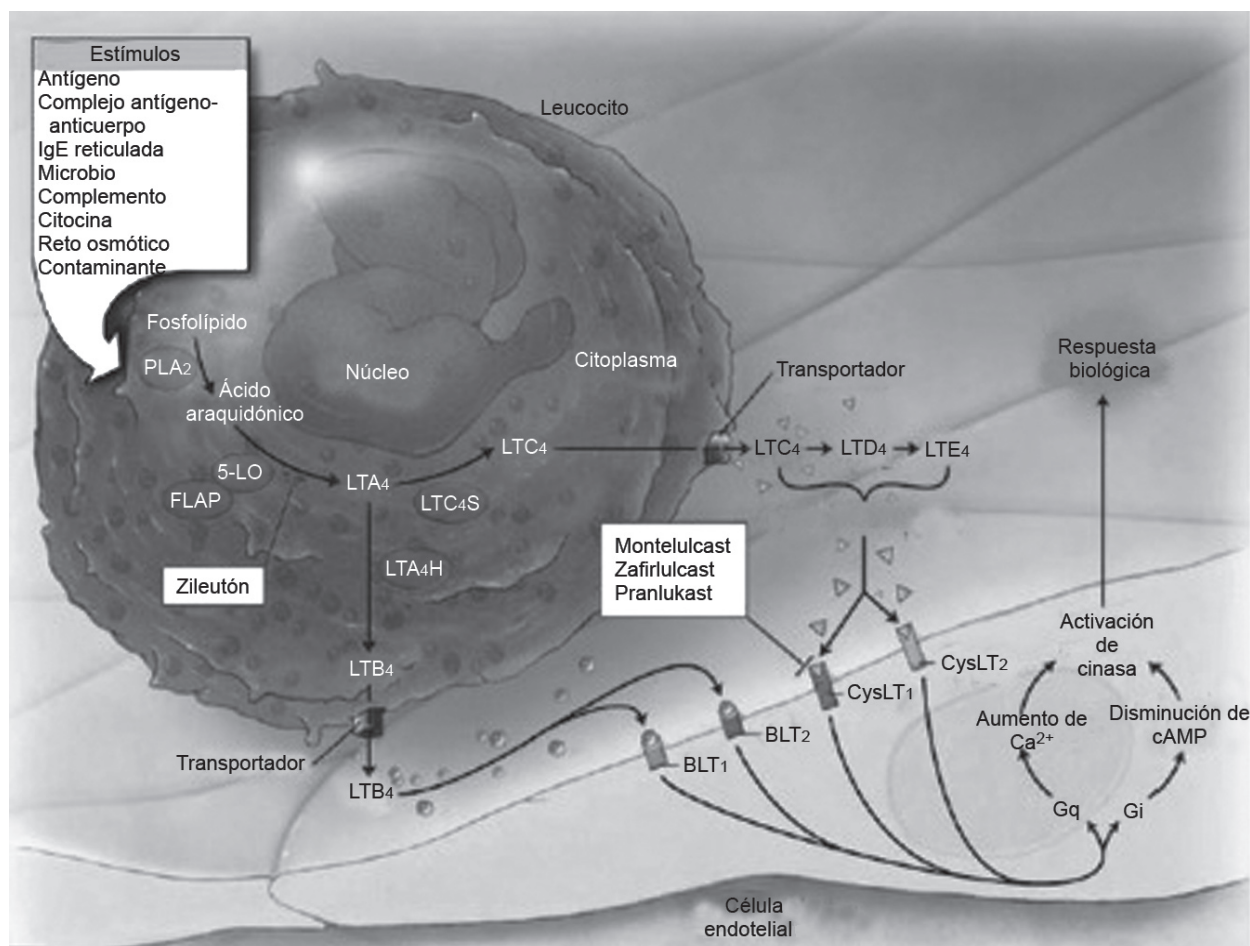


Figura 1. Síntesis de los leucotrienos, receptores y señalización. La síntesis de leucotrienos se activa en una célula (leucocito) por diversos estímulos. El proceso enzimático para la hidrólisis del araquidonato, a partir de la fosfolipasa A2 y la síntesis de leucotrienos, ocurre en la membrana nuclear, o cerca de ella, y necesita que LT-B4 y LT-C4 se transporten por proteínas acarreadoras hacia afuera de la célula. El transportador de LT-C4 es una proteína resistente a diferentes fármacos. Aún se desconoce el transportador de LT-B4. (tomado de Peters-Golden M, Henderson WR).¹

las enzimas distales LT-A4 hidrolasa y LT-C4 sintasa, respectivamente.^{1,2,5-18}

Las células no leucocitarias tienen reducidas cantidades de 5-lipoxigenasa y FLAP para sintetizar mayor número de leucotrienos a partir de araquidonatos; sin embargo, las células que expresan enzimas distales (LT-A4 hidrolasa) incorporan LT-A4 de leucocitos y los metabolizan en leucotrienos bioactivos, proceso llamado “biosíntesis transcelular”. La interacción entre neutrófilos y células endoteliales es un ejemplo de este fenómeno: el neutrófilo (célula donadora) contiene 5-lipoxigenasa y proporciona LT-A4 a la célula endotelial (célula receptora), que no tiene dicha enzima pero expresa LT-C4 sintasa y, por lo tanto, metaboliza el LT-A4 donado a LT-C4.^{1,2,13-20}

La producción de leucotrienos es mediada por la cantidad de araquidonato libre que libera la fosfolipasa A2, además de la concentración de cada proteína en la vía 5-lipoxigenasa, actividad catalítica de diferentes enzimas (regulada por la fosforilación de proteínas cinasas) y disponibilidad de moléculas pequeñas (ATP, óxido nítrico, reactivos intermediarios de oxígeno). Las alteraciones hereditarias de las enzimas implicadas en la síntesis de leucotrienos son poco frecuentes; sin embargo, existen variantes de alelos en las regiones codificadoras y promotoras del gen 5-lipoxigenasa, FLAP, LT-A4 hidrolasa y LT-C4 sintasa. La transcripción de

estos genes se regula por citocinas, factor de crecimiento y transformación β (TGF- β), leptinas, endotelinas, vitamina D3, endotoxinas y corticosteroides. La expresión del LT-C4 sintasa aumenta por la IL-4 y disminuye por la acción de endotoxinas.^{1,2,13-20}

RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos se enlazan a receptores específicos heptahelicales de la clase rodopsina localizados en la membrana plasmática exterior de las células estructurales e inflamatorias. Al unirse con estos receptores interaccionan con proteínas G en el citoplasma para aumentar la producción de calcio intracelular y reducir el AMP cíclico. Estas señales activan las cinasas y estimulan diferentes funciones celulares (desde la motilidad hasta la activación transcripcional). En el cuadro 1 se enlistan las principales células que expresan receptores de leucotrienos.^{1,2,12-22}

Los receptores de cisteinil leucotrienos-1 (CysLT-1) regulan la broncoconstricción sostenida, secreción de moco y edema de las vías aéreas. Los antagonistas selectivos de CysLT-1 se prescriben para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica. Los experimentos en animales deficientes de receptores CysLT-2 o que sobreexpresan Cys-LT-2 en el pulmón, indican que no regulan la broncoconstricción, pero contribuyen con

Cuadro 1. Síntesis y expresión de leucotrienos en diferentes células

Células	Capacidad relativa de síntesis		Expresión de receptores			
	LT-B4	Cisteinil leucotrienos	BLT1	BLT2	CysLT-1	CysLT-2
Neutrófilos	+++	-	+	+	±	±
Macrófagos o monocitos	++	++	+	+	+	+
Eosinófilos	-	+++	+	+	+	+
Basófilos	-	+++	+	-	+	+
Mastocitos	+	+++	+	+	+	+
Linfocitos B	-	-	ND	+	+	ND
Linfocitos CD4	-	-	+	+	+	ND
Linfocitos CD8	-	-	+	+	ND	ND
Células dendríticas	++	+	+	+	+	ND
Células progenitoras hematopoyéticas	-	-	ND	+	+	ND

(+) Síntesis; (-) sin síntesis; (±) Síntesis baja; (ND) sin determinar. (Modificado de Peters-Golden M, Henderson WR).¹

el proceso inflamatorio, la permeabilidad vascular y la fibrosis tisular.^{1,2,15-30} Hasta el momento no se han elaborado antagonistas de CysLT-2. Algunas funciones de Cys-LT no se deben sólo a los receptores CysLT-1 o 2, sino también a heterodímeros o receptores adicionales de leucotrienos. Uno de estos es el receptor 17 unido a la proteína G (GPR-17): es molécula dual de nucleótido de uracilo y cisteinil-leucotrieno.¹

El BLT-1, derivado del leucotrieno B₄, es un receptor de alta afinidad que regula la mayor parte de sus acciones quimioatrayentes y proinflamatorias. El BLT-2 es un receptor de baja afinidad que se une a diferentes productos de lipoxigenasas (su función fisiológica es poco conocida).

La expresión de CysLT-1 se estimula por la transcripción de citocinas Th2. Este efecto quizás explica por qué CysLT-1 se expresa en la mayoría de los pacientes con asma o rinosinusitis crónica sensibles a la aspirina y que sus concentraciones regresen a las iniciales después de la desensibilización con aspirina.^{1,2}

Además de sus funciones en la vías aéreas, los cisteinil leucotrienos se unen a LT-B₄ para regular la contracción del músculo liso y quimiotaxis de neutrófilos). Los leucotrienos estimulan el movimiento de todos los subgrupos de leucocitos hacia los diferentes tejidos del organismo (figura 2) y la respuesta inflamatoria mediada por células Th2. La capacidad de los antagonistas de CysLT-1 para disminuir la concentración de IgE en niños con asma se relaciona con la respuestas inmunitaria sistémica.¹⁻⁵

BLOQUEO DE LA SÍNTESIS Y RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Los antiinflamatorios prescritos con mayor frecuencia no interfieren con la síntesis o respuesta de los leucotrienos. Los antiinflamatorios no esteroideos incrementan la producción de leucotrienos y los corticosteroides la expresión de BLT-1 en los neutrófilos.¹

Los medicamentos antagonistas de CysLT-1 (figura 1) incluyen: montelukast, zafirlukast y pranlukast (los tres están disponibles en México)^{2-4,28-33} Ver las diferencias entre los cuadros 2 y 3. El zileuton inhibe la función de la 5-lipoxigenasa y bloquea la producción de CysLT y LT-B₄, pero no se encuentra disponible en México. Este fármaco inhibe la producción endógena de leucotrienos en 26 a 86%; sin embargo, su prescripción es limitada, ya que requiere vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y administrarse cuatro veces al día. Se encuentra disponible la presentación de liberación prolongada, recientemente aprobada por FDA. El daño hepático producido por zileuton se relaciona con efectos tóxicos, pero no inhibe la 5-lipoxigenasa.

Una vía metabólica alterna para bloquear la síntesis de leucotrienos se realiza mediante la inhibición de la proteína activadora de 5-la lipoxigenasa. Hace poco se reportó la estructura química de esta molécula (velifapon-DG031); los estudios se encuentra en fase III de investigación, cuya finalidad es prevenir el infarto de miocardio.¹

Cuadro 2. Comparación entre diferentes antileucotrienos

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis, presentaciones y posología (M-T-N)</i>	<i>Edad de prescripción</i>	<i>Indicación</i>	<i>Medida de resultados</i>
Zafirlukast	Tabletas de 10 y 20 mg 1-0-1 (1.9 millones de pacientes por año hasta el 2004, en 60 países hasta 1999)	Desde los cinco años en adelante	Asma, BIPE	Flujo espiratorio máximo, volumen espiratorio forzado 1, score D y N, eosinófilos
Pranlukast	Cápsulas de 112.5 mg; granulado de 50, 70 y 100 mg 1-0-1 (17 países)	Desde los dos años en adelante	Asma, BIPE, rinitis alérgica	Flujo espiratorio máximo, volumen espiratorio forzado 1, score D y N, eosinófilos
Montelukast	Granulado de 4 mg; tabletas masticables de 4 y 5 mg, y comprimidos de 10 mg. 0-0-1 (33 millones de usuarios en el mundo, 85 países)	Desde los seis meses en adelante	Asma, A - ASA BIPE, rinitis alérgica persistente y estacional	Flujo espiratorio máximo, volumen espiratorio forzado 1, Score D y N, eosinófilos

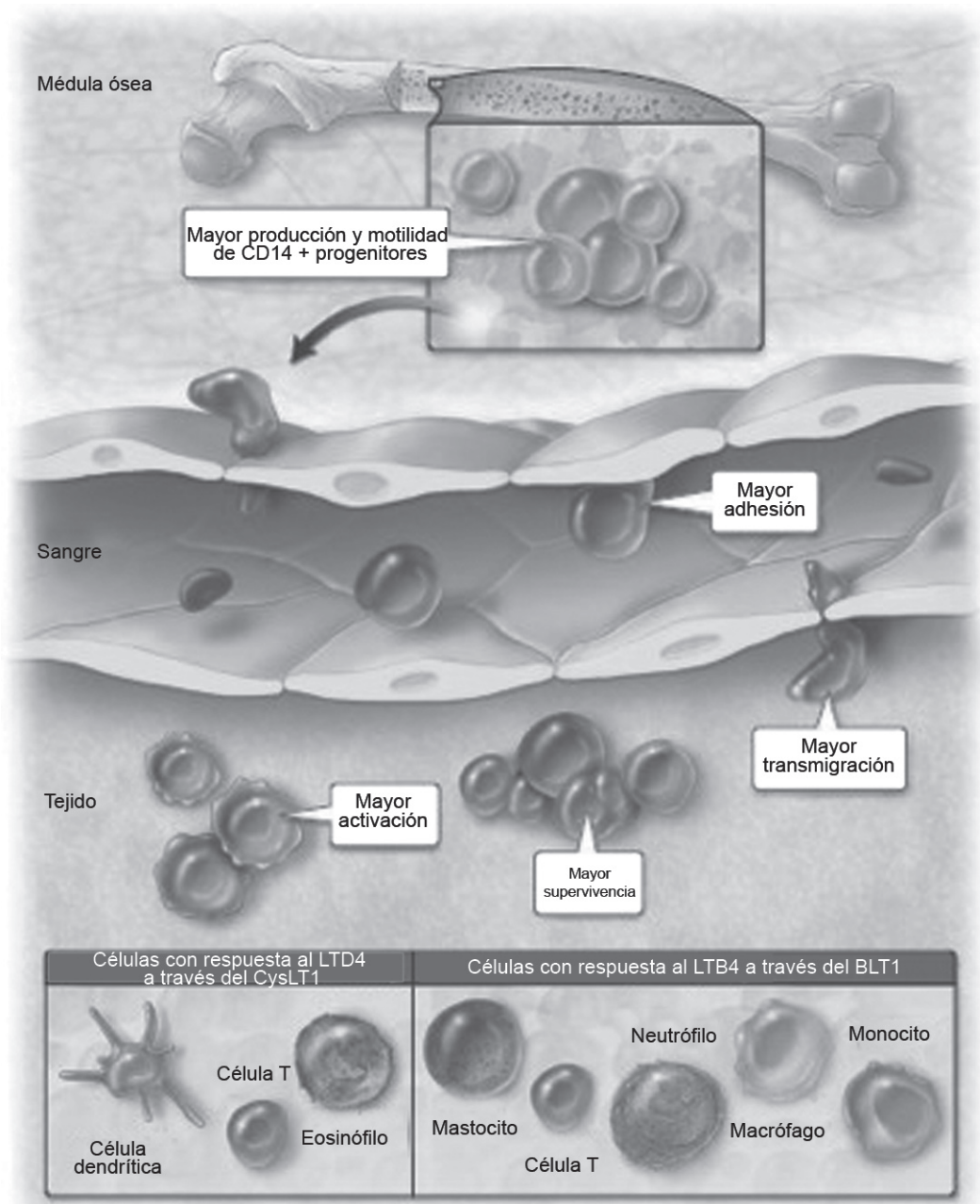


Figura 2. Reclutamiento de leucocitos y activación mediante leucotrienos. Cuando los leucotrienos se enlazan a sus receptores específicos (cuadro) estimulan el reclutamiento y función de todos los subgrupos de leucocitos en el sitio de inflamación. Estas respuestas son importantes en la patogénesis del asma, la rinitis, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Los leucotrienos estimulan a los leucocitos para producir CD34+ (progenitor hematopoyético de células madre en la médula ósea) y migrar al espacio vascular. Los leucotrienos incrementan la expresión de proteínas de adhesión (aumentan la adherencia de leucocitos en la microvasculatura) e inducen la movilidad ciliar y trans migración a diferentes tejidos. Cuando los leucocitos llegan al tejido inflamado, aumenta su supervivencia y activación por el efecto de los leucotrienos. Con la ayuda del receptor 1 de LT-B4 se reclutan las células cebadas, los neutrófilos, monocitos, macrófagos y células T; mediante el receptor 1 de LT-B4 se reclutan las células cebadas, los neutrófilos, monocitos, macrófagos y células T; mediante el receptor CysLT-1, incluido LT-D4, estimula el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y células T (Peters-Golden M, Henderson WR).¹

Cuadro 3. Posibles efectos de los antileucotrienos disponibles en México

Fármaco	Hepático	Renal	Alérgicos	Otros
Zafirlukast	Precaución, elevación de enzimas	Sin efectos	Precaución Síndrome de Churg-Strauss	Cefalea (12%)
Pranlukast	Precaución, elevación de enzimas	Sin efectos	Precaución Síndrome de Churg-Strauss	Náusea (1.6%)
Montelukast	No	Sin efectos	Precaución Síndrome de Churg-Strauss	Cefalea y dolor abdominal en 1 y 3% de los caso

CISTEINIL LEUCOTRIENOS DURANTE LA RESPUESTA NASAL ALÉRGICA

Cuando los pacientes con rinitis alérgica se someten a desafíos de provocación nasal con alérgenos, aumentan sus concentraciones de cisteinil leucotrienos;²³⁻²⁵ dichas concentraciones se encuentran en las secreciones nasales después de cinco minutos y persisten hasta 30 minutos posterior al desafío.^{33,34} Este efecto también se ha comprobado en las fases temprana y tardía de la respuesta alérgica. La concentración de 5-lipoxigenasa, proteínas activadoras de 5-lipoxigenasa y LT-C4 sintasa permanece elevada en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica.³³⁻³⁷

CISTEINIL LEUCOTRIENOS COMO MEDIADORES DE LOS SÍNTOMAS NASALES ALÉRGICOS

El desafío nasal con LT-D4 incrementa el flujo sanguíneo y la resistencia nasal después de algunos minutos de su aplicación (pico máximo a los ocho minutos), pero no la secreción nasal, comezón o estornudos.³⁸ Okuda y su grupo demostraron que la duración de la resistencia nasal es similar a la provocada por el desafío antigénico.^{1,2,39} Estos efectos son mayores a los producidos por histamina (5,000 veces más potente [base molar]), ya que la concentración necesaria para provocar los síntomas es menor en los pacientes que se aplica LT-D4. Los antagonistas de CysLT-1 disminuyen la resistencia nasal y permeabilidad vascular inducida por los antígenos.^{40,41} Esto confirma los cisteinil leucotrienos son importantes mediadores en la rinitis alérgica, especialmente en obstrucción nasal. Aunque son factores quimotácticos elementales (atraen eosinófilos al tejido nasal), su fun-

ción puede inhibirse por los antagonistas de CysLT-1;^{2,40} También se ha observado que reducen la concentración de eosinófilos en la sangre periférica.⁴² Los estudios *in vitro* demuestran que los LT-D4 aumentan la supervivencia de los eosinófilos.^{23,44}

EXPRESIÓN DE RECEPTORES CYSLT-1 EN LA MUCOSA NASAL

Diversos autores han detectado receptores de CysLT-1 en eosinófilos, células cebadas, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales vasculares de la mucosa nasal.^{1,2,18} Se ha observado que pranlukast (inhibidor de CysLT-1) se enlaza a receptores en el cornete inferior, cuyos sitios de unión se localizan en el endotelio vascular y las células intersticiales.⁴⁵ Esto sugiere que los antagonistas de CysLT-1 permanecen en el lecho vascular y leucocitos infiltrantes (células cebadas, eosinófilos, macrófagos).^{1,2}

EFICACIA CLÍNICA DE LOS INHIBIDORES DE LEUCOTRIENOS

Los estudios clínicos demuestran que la inhibición de la síntesis de los cisteinil leucotrienos o el antagonismo del receptor CysLT-1 es benéfica en pacientes con rinitis alérgica (cuadro 4).¹⁻⁵

Monoterapia

Se ha comprobado que zafirlukast disminuye la resistencia nasal en 68% de los pacientes con rinitis alérgica estacional¹⁴ y la congestión nasal en individuos con alergia a los gatos.¹⁵ El antagonista de CysLT-1 más prescrito es montelukast, ya que es fácil de aplicar, inocuo y su régimen es una sola toma al día; reduce los

Cuadro 4. Eficacia de diferentes tratamientos en los síntomas de pacientes con rinitis alérgica

Fármacos	Estornudos	Prurito	Congestión	Rinorrea
Antihistamínicos por vía oral	+++	+++	±	++
Antihistamínicos por vía intranasal	+++	+++	++	++
Corticosteroides por vías intranasal	+++	+++	+++	+++
Descongestionantes por vía oral	-	-	+	-
Descongestionantes por vía intranasal	-	-	++++	-
Antileucotrienos	+	+	++	+

(-) sin efecto; (±) eficacia mínima; (+) eficacia leve; (++) buena eficacia; (+++) muy buena eficacia; (++++) excelente eficacia (modificado de Sacre-Hazouri JA, Escalante-Domínguez A, Galindo-Rodríguez G, Cerino-Javier R y col.).³

síntomas nasales durante el día (congestión, rinorrea, prurito, estornudos), oculares diurnos, síntomas nocturnos (dificultad para dormir, despertares nocturnos frecuentes y congestión nasal al despertar) y eosinofilia periférica;^{9,11} además, mejora los parámetros de calidad de vida con base en los cuestionarios validados de rinoconjuntivitis. Un estudio demostró que los antagonistas de receptores CysLT-1 son modestamente mejores que el placebo e igual de eficaces que los antihistamínicos, pero menos que los corticosteroides intranasales, para disminuir los síntomas y la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica.⁵⁰⁻⁵⁷

Tratamiento combinado

Antagonistas de receptores CysLT-1 y antihistamínicos

La prescripción intranasal de histamina y cisteinil leucotrienos en pacientes con síntomas alérgicos provoca efectos singulares. La histamina produce la mayor parte de los síntomas nasales alérgicos (rinorrea, prurito nasal y estornudos), en comparación con los CysLT que aumentan la resistencia nasal y permeabilidad vascular.³⁸ La combinación de estos medicamentos “antimediadores” mostraría, teóricamente, ventajas adicionales que el solo hecho de bloquear uno de estos mediadores. No obstante, se mantiene en controversia su efecto adicional en pacientes con rinitis alérgica estacional cuando se administran en combinación.

Meltzer y sus colaboradores señalan que cuando se trata la rinitis alérgica estacional con montelukast y loratadina producen efectos inhibitorios más potentes que con un solo medicamento.⁸ Un estudio reportó que

dichos medicamentos disminuyeron los síntomas nasales diurnos cuando se recetaron en forma individual.¹⁰ La combinación de montelukast y cetirizina fue menos efectiva que la prescripción individual de esta última,⁵⁷ al igual que montelukast más loratadina, en comparación con montelukast sola.⁵⁸

En pacientes con rinitis alérgica persistente, la combinación de montelukast y desloratadina o levocetirizina, demostró mayor eficacia que la monoterapia.⁵⁹

Los antagonistas de receptores de CysLT-1 y antihistamínicos fueron más efectivos que los corticosteroides intranasales en el tratamiento de la rinitis alérgica.^{55,56,58,62-64}

β₂, antagonistas de receptores CysLT-1 y corticosteroides intranasales

Se ha demostrado que la asociación del inhibidor de antileucotrienos disminuye la carga de corticosteroides inhalados en pacientes con asma; sin embargo, no hay reportes relacionados con su combinación en el tratamiento de la rinitis alérgica.⁶²⁻⁶⁶

Un estudio comprobó que la fluticasona y montelukast no producen efectos sustanciales, en comparación con la fluticasona como monoterapia en pacientes con rinitis alérgica estacional.⁶² Hasta el momento, los corticosteroides intranasales son el tratamiento de elección para el tratamiento de la rinitis alérgica.^{2,64}

La combinación de montelukast oral y budesonide intranasal son eficaces en pacientes con rinitis alérgica estacional y asma, como marcadores de la inflamación en la vías aéreas inferiores.⁶⁷

Sugerencias de las guías de tratamiento

ARIA (Grupo de trabajo: Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma): revisión 2008

Esta guía reporta que el tratamiento con cetirizina, seis semanas antes de la estación polínica, previene los síntomas de la rinitis alérgica y la inflamación de la mucosa nasal durante la exposición al polen; sin embargo, montelukast es más efectivo en pacientes expuestos a concentraciones bajas y altas de polen. Montelukast también disminuye los síntomas nasales y bronquiales (diurnos y nocturnos), y mejora la función pulmonar; además, disminuye la prescripción de agonistas β 2-adrenérgicos. Los antagonistas de receptores de leucotrienos son más eficaces que el placebo (equivalen a antihistamínicos h1 orales y son menos efectivos que los corticosteroides intranasales en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional).

De acuerdo con la eficacia de montelukast, la OMS y ARIA recomiendan tratar a los pacientes con rinitis alérgica y asma en el concepto de “enfermedad de una sola vía respiratoria”, ya que quizás los asmáticos requieran tratamiento de segunda línea, principalmente inhibidores de receptores de leucotrienos que proporcionen efectos positivos en las vías aéreas superiores e inferiores.⁶⁸⁻⁸²

*Guías Británicas para el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica*⁸³

Señalan que existe una respuesta individual a los antileucotrienos, que por el momento no puede pronosticarse. La reacción al tratamiento es similar a la de algunos antihistamínicos (loratadina), pero menos consistente en la rinitis alérgica estacional. Un estudio mostró que los antileucotrienos reducen 5% más los índices diarios de rinitis, en comparación con el placebo.

La combinación de antileucotrienos y antihistamínicos no son tan eficaces como cualquiera de los medicamentos recetados en forma individual; sin embargo, su prescripción es controvertida en pacientes con rinitis.

La combinación de antihistamínicos y leucotrienos es menos efectiva que los corticoides intranasales. Los antileucotrienos pueden prescribirse para tratar la rinitis alérgica y el asma.

Algunos pacientes con sensibilidad a la aspirina reaccionan bien, aunque hasta hoy no es posible pronosticar

a los buenos respondedores; por lo tanto, debe valorarse la reacción individual.⁸³

Prescripción de antileucotrienos en pacientes con asma intolerantes a la aspirina y otros medicamentos

Los pacientes que reaccionan o no a los antileucotrienos representan un reto en la práctica diaria. Un estudio placebo controlado en 80 pacientes con asma, intolerantes a la aspirina, demostró que la adición de montelukast (10 mg/día) mejora la función pulmonar y disminuye los síntomas, en comparación con el tratamiento convencional (controlador inhalado con o sin corticosteroides orales, con o sin teofilina oral). En estos pacientes deben recetarse antileucotrienos como tratamiento de primera línea.⁸⁴⁻⁹³

Los antileucotrienos también son efectivos en pacientes con asma que se agudiza durante el ejercicio o la etapa premenstrual, o tos (como variante de asma), y en aquellos fumadores con asma.^{1-4,84-93}

Es importante individualizar el tratamiento de cada paciente. Se han detectado polimorfismos genéticos (5-LO, LT-C4 sintasa y LT-A4 hidrolasa) en 5% de los individuos con asma, en comparación 76% de aquellos intolerantes a la aspirina, y por supuesto, influyen en la reacción a los antileucotrienos. Deben identificarse estos pacientes para establecer su tratamiento individual.⁸⁴⁻⁹³

Indicaciones complementarias

Diversos estudios muestran que montelukast es efectivo en el tratamiento de la otitis media aguda, ya que disminuye la duración del proceso exudativo.⁹⁴ También reduce, mucho más rápido, la otitis media con derrame en pacientes tratados con budesonide intranasal más montelukast, en comparación con budesonide sola.⁹⁵

Se han detectado elevadas concentraciones de receptores CysLT-1 y 2 en el tejido adenoideo; sin embargo, montelukast disminuye el tamaño adenoideo y mejora la calidad de respiración al dormir en niños con síndrome de apnea obstructiva leve.⁹⁶

Los antileucotrienos son efectivos en pacientes con poliposis nasal.⁹⁷ Un estudio en 36 pacientes con rinosinusitis crónica, con o sin poliposis nasal, mostró que la adición de antileucotrienos al tratamiento estándar mejoró la puntuación para cefalea, dolor facial y pre-

sión; malestar ótico, dolor dental, rinorrea purulenta, escurrimiento retrorrenal, congestión nasal y obstrucción; olfacción y fiebre. En 72% de los pacientes disminuyeron los síntomas y en 11% ocurrieron efectos adversos.⁹⁷

Un estudio efectuado en 15 pacientes sensibles a la aspirina reportó que la adición de antileucotrienos disminuyó la sinusitis (9/15); 12/15 pacientes tuvieron resultados satisfactorios (el estudio se confirmó por endoscopia).⁹⁷

En otra investigación se observó que montelukast produce una evolución posoperatoria más rápida en los pacientes con poliposis nasal, en comparación con aquellos que se receta beclometasona intranasal. No hubo diferencias en ambos grupos después de un año de tratamiento.⁹⁷ Deben realizarse estudios con mayor número de pacientes y tiempos más prolongado para validar la eficacia de montelukast en el tratamiento de la rinosinusitis crónica y poliposis nasal.

REFERENCIAS

- Peters-Golden M, Henderson WR. Mechanisms of disease: leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;357:1841-54.
- Shirasaki H. Cysteinyl leukotriene receptor CysLT1 as a novel therapeutic target for allergic rhinitis treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(4):415-23.
- Sacre Hazouri JA, Escalante Domínguez A, Galindo Rodríguez G, Cerino Javier R y col. Lineamientos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. *Rev Alergia Mex* 2006;53(Supl 1):19-42.
- Sacre Hazouri JA, Escalante Domínguez A, Sienna Monge JJ. Rinitis alérgica. Libro 2. SAM. Sistema de actualización médica en alergia pediátrica, 2004.
- Capra V, Thompson MD, Sala A, Cole De, et al. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev* 2007;27:469-527.
- Numata T, Konno A, Yamakoshi T, Hanazawa T, et al. Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:467-73
- Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prender BW, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:917-22.
- Phillip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.
- Nayak-AS, Phillip G, Lu S, Malice M, et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:592-600.
- van Adelsberg J, Phillip G, LaForce CF, Weinstein SF, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-22.
- Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB. The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1734-9.
- Jiang RS. Efficacy of a leukotriene D4-receptor antagonist in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Otolaryngol* 2006;35:117-21.
- Piatti G, Ceriotti L, Cavallaro G, Ambrosetti U, et al. Effects of zafirlukast on bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pharmacol Res* 2003;47:541-7.
- Phipatanakul W, Eggleston PA, Conover-Walker MK, Kesavanathan J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of zafirlukast on upper and lower respiratory response to cat challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:704-10.
- Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999;399:789-93.
- Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, Sawyer N, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem* 2000;275:30531-6.
- Shirasaki H, Kanaizumi E, Watanabe K, Matsui T, et al. Expression and localization of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1007-12.
- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-5
- Christmas P, Weber BM, McKee M, Brown D, et al. Membrane localization and topology of leukotriene C4 synthase. *J Biol Chem* 2002;277:28902-8.
- Sarau HM, Ames RS, Chambers J, Ellis C, et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. *Mol Pharmacol* 1999;56:657-63.
- Takasaki J, Kamohara M, Matsumoto M, Saito T, et al. The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:316-22.
- Mellor EA, Frank N, Soler D, Hodge MR, et al. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes by human mast cells: functional distinction from CysLT1R. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:11589-93.
- Rovati GE, Capra V. Cysteinyl-leukotriene receptors and cellular signals. *Sci World J* 2007;7:1375-92.
- Figueroa DJ, Breyer R, Defoe S, Kargman S, et al. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:226-33.
- Mita H, Hasegawa M, Saito H, Akiyama K. Levels of cysteinyl leukotriene receptor mRNA in human peripheral leukocytes: significantly higher expression of cysteinyl leukotriene 2 mRNA in eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1714-23.

26. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, et al. Pharmacology of montelukast sodium (singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonists. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:191-201.
27. Krell RD, Aharony D, Buckner CK, Keith RA, et al. The pre-clinical pharmacology of ICI 204,219. A peptide leukotriene antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:978-87.
28. Obata T, Nanbu F, Kitagawa T, et al. ONO-1078: an antagonist of leukotrienes. *Adv Prostaglandin Thromboxane. Leukot Res* 1987;17A:540-3.
29. Capra V, Ambrosio M, Riccioni G, Rovati GE, et al. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonists: present situation and future opportunities. *Curr Med Chem* 2006;13:3213-26.
30. Ravasi S, Capra V, Panigalli T, Rovati GE, Nicosia S. Pharmacological differences among CysLT receptor antagonists with respect to LTC4 and LTD4 in human lung parenchyma. *Biochem Pharmacol* 2002;63:1537-46.
31. Labat C, Ortiz JL, Norel X, Gorenne I, et al. A second cysteinyl leukotriene receptor human lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:800-5.
32. Walden SM, Proud D, Bascom R, Lichtenstein LM, et al. Experimentally induced nasal allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 2):940-9.
33. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, Lorini M, et al. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotriene C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:357-62.
34. Wang D, Clement P, Smits J, De Waele M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after allergen challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:278-85.
35. Shirasaki H, Asakura K, Kojima T, Osma S, Kataura A. The roles of histamine, leukotriene C4 and bradykinin on nasal vascular permeability in experimental nasal allergy of guinea pigs. *Rhinology* 1992;30:41-8.
36. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, et al. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signaling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1380-8.
37. Bisgaard H, Olsson P, Bende M. Effect of leukotriene D4 on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. *Clin Allergy* 1986;16:289-97.
38. Okuda M, Watase T, Mezawa A, Liu CM. The role of leukotriene D4 in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1988;60:537-40.
39. Narita S, Asakura K, Shirasaki H, Kataura A. Effects of a cysteinyl leukotriene antagonist, ONO-1078 (pranlukast), on total airway resistance after antigen challenge in sensitized guinea pigs. *Inflamm Res* 1997;46:143-6.
40. Shirasaki H, Asakura K, Narita S, Kataura A. The effect of a cysteinyl leukotriene antagonist, ONO-1078 (pranlukast), on agonist- and antigen-induced nasal micro vascular leakage in guinea pigs. *Rhinology* 1998;36:62-5.
41. Muñoz NM, Douglas I, Mayer D, Herrmeiter A, et al. Eosinophil chemotaxis inhibited by 5-lipoxygenase blockade and leukotriene receptor antagonism. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1398-403.
42. Reiss TF, Chervinski P, Dockhorn RJ, Shingo S, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
43. Lee E, Robertson T, Jaqueline S, Kilfeather S. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1881-6.
44. Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, Kikuchi M, et al. Distribution of specific binding sites for cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 2006;126:948-51.
45. Hisamatsu K, Nakajima M. Pranlukast protects leukotriene C4- and D4-induced epithelial cell impairment of the nasal mucosa in vitro. *Life Sci* 2000;67:2767-73.
46. Joki S, Saano V, Koskela T, Toskala E, et al. Effect of leukotriene D4 on ciliary activity in human, guinea-pig and rat respiratory mucosa. *Pulm Pharmacol* 1996;9:231-8.
47. Bisgaard H, Pedersen M. SRS-A leukotriene decrease the activity of human respiratory cilia. *Clin Allergy* 1987;17:95-103.
48. Schuil P, Gelder J, Berg M, Graamans K, Huizing EH. Histamine and leukotriene C4 effects on in vitro ciliary beat frequency of human upper respiratory cilia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:325-8.
49. Labat C, Bara J, Gascard JP, Sossé-Alaoui H, et al. M1/MU-C5AC mucin released by human airways in vitro. *Eur Respir J* 1999;14:390-5.
50. Shirasaki H, Seki N, Fujita M, Kikuchi M, et al. Agonist-and T(H)2 cytokine-induced up-regulation of cysteinyl leukotriene receptor messenger RNA in human monocytes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:340-7.
51. Ghaffar O, Laberge S, Jacobson MR, Lowhagen O, et al. IL-13 mRNA immunoreactivity in allergen-induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulations by topical glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:17-24.
52. Kroegel C, Julius P, Matthys H, Virchow JC, Luttmann W, et al. Endobronchial secretion of interleukin-13 following local allergen challenge in atopic asthma: relationship to interleukin-4 and eosinophil counts. *Eur Respir J* 1996;9:899-904.
53. Sausa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1493-9.
54. Knapp HR. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N Engl J Med* 1990;323:1745-8.
55. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis. A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
56. Wilson AM, Dempsey C, Sims S, Coutie WJ, et al. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy* 2000;38:833-8.
57. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of sea-

- sonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:949-55.
58. Ciebiana M, Gorska-Ciebiada M, DuBuske LM, Gorski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:664-71.
 59. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroids or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:61-8.
 60. Wilson AM, Sims EJ, Orr LC, Coutie WJ, et al. Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:344-9.
 61. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Orici G, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
 62. Saengpanich S, de Tineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:557-62.
 63. Kanniss F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, et al. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1080-7.
 64. Sacre HJA, de la Torre GC, López GAL, Alvarez VR. Prescripción de corticosteroides intranasales para la rinoconjuntivitis alérgica y rinosinusitis en la edad pediátrica. *Rev Alergia Mexico* 2007;54(6):205-12.
 65. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
 66. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
 67. Berger W, De Chandt MTM, Cairns CB. Zileuton: clinical implications of 5-lipoxygenase inhibition in a severe airway disease. *Int J Clin Pract* 2007;61:663-76.
 68. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
 69. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.
 70. Patel P, Philip G, Yang W, Call R, et al. Randomised controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:551-7.
 71. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, Bardelas J, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:367-73.
 72. van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003;58:1268-76.
 73. van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-22.
 74. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:917-22.
 75. Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004;59:280-8.
 76. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:296-304.
 77. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
 78. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:60-68.
 79. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
 80. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86.
 81. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;128:1910-20.
 82. Martin BG, Andrews CP, van Bavel JH, Hampel FC, et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:851-7.
 83. Scadding GK, Dirham SR, Marakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exper Allergy* 2008;38:19-42.
 84. Polosa R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:24-30.
 85. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
 86. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232-6.
 87. Dean NL. Perimenstrual asthma exacerbations and positioning of leukotriene-modifying agents in asthma management guidelines. *Chest* 2001;120:2116-7.

88. Sayers I, Hall IP. Pharmacogenetic approaches in the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:101-8.
89. Lima JJ, Zhang S, Grant A, Shao L, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:379-85.
90. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005; 6:153-63.
91. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
92. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EC, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:60-68.
93. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128:1910-20.
94. Combs J. Effect of montelukast sodium on the duration of the efusión of acute otitis media. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:529-33.
95. Balatsouras DG. Mejoría de la otitis media con derrame (OMD) después de tratamiento del asma con antagonistas de leucotrienos en niños con enfermedad co-existente. *Drugs Exp Clin Res* 2005;32(Ssupp I):7-10.
96. Aviv D, Golbart J, Goldman M, Veling M, Gozal D. Leukotriene Modifier Therapy for Mild Sleep-disordered Breathing in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:364-70.
97. Fokkens W, Lund V, Mullol J. Epos 2007: European position paper of rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists, 97-101. 2007;45 number 2.